

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

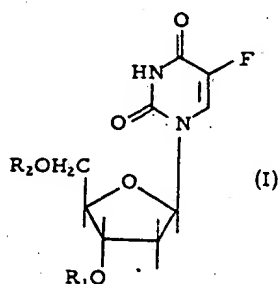
**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

42333 K/18 B03 MITH 18.09.81
 MITSUI PHARM INC *J58049-315
 18.09.81-JP-146393 (23.03.83) A61k-31/70 C07h-19/06
 low dosage antitumour drugs - based on 5-fluoro-2'-deoxyuridine
 3',5'-diester cpds.

B(4-83, 12-G5, 12-G7) 2

071

C63-041252 Antitumour drugs contain 5-fluoro-2'-deoxyuridine 3',5'-diesters of formula (I) as active component:



(R₁ and R₂ are the same or different aliphatic acyl or aromatic acyl of $\geq 6C$).

ADVANTAGE

(i) give a high level of antitumour effect at very low dose.

with high safety coefft. and good prolonged concentration in blood.

PREPARATION

(I) may be produced as described in Biochemical Pharmacology, 14, 1605 (1965).

EXAMPLE

Mouse leukaemia L-1210 ascites tumour cells (10^5) at 7th day from transplantation were transplanted i.p. into BDF mice. Various cpds. of formula (I) (including comparisons in which R₁ and R₂ are H or $\leq 6C$ acyl) were administered i.p. once a day for 5 days from 24 hours after transplantation of tumour cells. Dosage for 30% increment of life span in comparison with control gp. is set as ILS₃₀. Dosage for max. life span (Max. ILS (%)) is set as ILS max. ILS max./ILS₃₀ was set as curing coefficient which indicates the safety of the chemicals. (I) have a high antitumour effect at very low dosage level such as 1/10-1/100 that of 5-fluoro-2'-deoxyuridine.

J58049315+

$R_1 = R_2 =$	ILS_{10} (mg.kg ⁻¹ .day ⁻¹)	ILS max.	Max. ILS (%)	Curing coeffic- ient
H	50	100	54	2.0
acetyl	100	300	44	3.0
propionyl	140	300	59	2.1
butyryl	190	300	40	1.6
hexanoyl	2.3	10	38	4.3
palmitoyl	0.45	3.0	56	6.7
benzoyl	0.30	1.0	47	3.3
toluoyl	0.37	3.0	60	8.1
3,5-dichloro- benzoyl	0.25	1.0	45	4.0

(6ppW69).

J58049315

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭58-49315

⑬ Int. Cl.³

A 61 K 31/70

// C 07 H 19/06

識別記号

ADU

庁内整理番号

6675-4C

7252-4C

⑭ 公開 昭和58年(1983)3月23日

発明の数 1

審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑮ 抗腫瘍剤

⑯ 特 願 昭56-146393

⑰ 出 願 昭56(1981)9月18日

特許法第30条第1項適用 1981年7月発行キ
ヤンサー・ケモセラピー・アンド・ファーマ
コロジー、第6巻、第1号、第19~23頁に発

表

⑱ 発 明 者 実吉峯郎

札幌市北区北7条西9丁目中央
第2宿舎2-102

⑲ 出 願 人 三井製薬工業株式会社

東京都中央区日本橋三丁目12番
2号

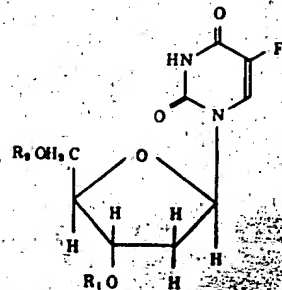
明 細 書

発明の名称

抗腫瘍剤

特許請求の範囲

一般式



但し、式中 R₁、R₂ は同一または異なる

い、R₁、R₂ はそれぞれ、

又は

を示す。

腫瘍剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は抗腫瘍剤に関するものであり、本発明の目的は、低用量で高い治療効果を発揮しつつ安全性の高い抗腫瘍剤を提供することにある。

近年、临床上汎用されている抗腫瘍剤として、5-フルオロウラシル類があり、その有効性に鑑みて新たに種々の5-フルオロウラシル類が開発されつつある。

(1)

しかしながら、5-フルオロウラシル類は、単独として用いる化合物を有効成分とする抗腫瘍剤には、それぞれ、効果が低いものの、併用療法により、効果が向上する。

本発明は、5-フルオロウラシル類と、

とを併用して用いることを特徴とする。

変換され、究極的には、5-フルオロ-2'-デオキシウリジンを介して生成される、5-フルオロ-2'-デオキシウリジンモノホスフェートがチミジレートシンセターゼの強力な拮抗阻害剤として作用するため、腫瘍細胞のデオキシリボ核酸の合成が阻止され、効果が発現することが知られている。

したがって、5-フルオロウラシル類の新規な抗腫瘍剤開発においては、上述の5-フルオロウラシルの中間代謝物である5-フルオロウリジンあるいは5-フルオロ-2'-デオキシウリジンに着目し、これらの誘導体の中から有用性を示す新規抗腫瘍剤を見い出そうとする研究も活発に行われてきている。

特に、5-フルオロ-2'-デオキシウリジンに注目した研究では、5-フルオロ-2'-デオキシウリジンが *in vitro* のマウス由来の樹立細胞株の増殖阻害活性において、同一モル濃度で、5-フルオロウラシルの100倍以上の活性があること、また同様に5-フルオロウリ

ジンに対しても10~100倍の活性を有することが報告されている〔Cancer (philad) 1121(1975), Proc. Amer. Ass. Res., 71(1976), J. Cell. Comp. 60, 109(1962), Cancer Research 730(1958)〕。

しかしながら、担癌動物を用いた *in vivo* の抗腫瘍効果に関する研究では、5-フルオロ-2'-デオキシウリジンは *in vitro* は逆に、5-フルオロウラシルおよびフルオウリジンのいずれに対しても投与動物の延命効果において明らかに劣る報告されている〔Cancer Research, 19(1959), Proc. Soc. Exp. Biol. 97, 470(1958), Proc. Soc. Exp. N.Y., 104, 127(1960), Ann. N.Y. Sci., 76, 575(1958)〕。

また、上述の *in vivo* の抗腫瘍効果に裏付ける知見として、5-フルオロ-2'-デオキシウリジンは、ヒトおよびマウスに

場合、血中濃度の半減期が著しく短いこともよく知られている〔Bull. Cancer (Paris), 66, 67(1979), Cancer Research, 32, 1045(1972), Clin. Pharmacol. Ther., 5, 581(1964), Bull. Cancer (Paris), 66, 75(1979), Cancer Research, 38, 3479(1978)〕。

ところで、本発明者らは最近、5-フルオロ-2'-デオキシウリジンの腫瘍細胞に対する作用態度を明らかにするため、マウスリンパ腫細胞を用いて5-フルオロウリジンと比較する形で詳細な検討を行った。

その結果、*in vitro* において5-フルオロ-2'-デオキシウリジンで長時間にわたって持続浸漬処理（10時間以上）された腫瘍細胞は、5-フルオロウリジンで浸漬処理された細胞に比べて、浸漬後の細胞増殖が著しく抑制されるが、浸漬時間の短縮に伴って、浸漬

見出し、5-フルオロ-2'-デオキシウリジンの抗腫瘍効果は腫瘍細胞への5-フルオロ-2'-デオキシウリジンの浸漬処理時間に依存すること、またそれ故5-フルオロ-2'-デオキシウリジンに担癌生体における作用時間が長くなるような性質を付与する来れば *in vivo* の抗腫瘍効果が著しる可能性が示唆された〔Europ. J. Cancer 16, 1087(1980)〕。

そこで、本発明者らは上述の知見から、体内貯留性にすぐれた誘導体の開発を企図し、5-フルオロ-2'-デオキシウリジンの誘導体を開発することとした。その結果、本発明者らは、5-フルオロ-2'-デオキシウリジンの誘導体として、5-フルオロ-2'-デオキシウリジン誘導体（5-フルオロ-2'-デオキシウリジン誘導体）を開発し、その誘導体は、5-フルオロ-2'-デオキシウリジンに比べて、体内貯留性にすぐれた誘導体であることが明らかになった。

キシウリジンが抗腫瘍効果を示す10~40 mg/kg/日の投与量の範囲で活性測定を試みているだけで、5-フルオロ-2'-デオキシウリジンに比べて有意に高水準の抗腫瘍効果を有する有用性の高いものであることを見出すには至っていない。

本発明の化合物はいずれも本発明者らによつてはじめて上述の如く低用量で高度の有用性を示すことが見い出され、医薬としての適用価値があることがわかつた。

本発明の化合物は、例えば、バイオケミカルファーマコロジー、第14巻、1605頁、1965年に示されている如く、いずれも公知の方法で容易に合成することが出来る。かくして得られる本発明の化合物は医薬として適用する場合には経口もしくは非経口的に投与することが出来る。経口投与の場合には、例えば、錠剤、散剤、カプセル、顆粒剤等とすることが出来、また非経口的に投与する場合には、例えば、注射用製剤もしくは坐剤として適用することが出

来る。また、製剤化にあつては本発明の物を2種以上配合させることも可能であり、与にあつて、本発明の化合物を1種のみあるいは2種以上を適宜選んで併用投与することも出来る。

かかる種類の投与剤型の中に配合させる本発明の化合物の量は、3',5'部位のエステル類に応じて特性が異なるので、特に限定することが出来ないが、臨床用量は1人1日当り50~500mgの範囲が望ましい。

以下に実験例、実施例をもつて、本発明を具体的に説明する。

実験例1

5-フルオロ-2'-デオキシウリジン、5'-ジエステル類の抗腫瘍活性

本発明の化合物3',5'-ヘキサノイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン、3'-ジペンゾイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン、3',5'-ジベンゾイル-

5-フルオロ-2'-デオキシウリジン、3',5'-ジトルオイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジンおよび3',5'-ジクロロベンゾイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジンについて、マウス白血病L-1210に対する抗腫瘍効果を親化合物の5-フルオロ-2'-デオキシウリジンおよび炭素数6個未満の脂肪族アシル基を配した3',5'-ジアセチル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン、3',5'-ジプロピニル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン、3',5'-ジブチリル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジンと比較した。

移植7日目のマウス白血病L-1210腹水腫瘍細胞10⁶個をBDF₁マウス(4~6週齢)に移植し、10日間の観察期間中に、10日間の生存率を比較した。

結果は表1の通りである。

加割合で示した。

すなわち、対照群に比し30%生存期を延長させるに要する薬剤投与量を、ILS₃₀、最大延命率(Max. ILS(%))を示すに投与量をILS_{max}として表わした。ILS_{max}/ILS₃₀を治療係数として薬剤の安全性を示す指標とした。

結果は表1の通りである。

本発明の化合物はいずれも5-フルオロ-2'-デオキシウリジンの1/10乃至1/100という極めて低用量で高い抗腫瘍効果を、また安全性も示した。

表1 5-フルオロ-2'-デオキシウリジンの3',5'-ジエステル類の抗腫瘍活性

化 合 物	抗腫瘍活性		Max. ILS	相対 効果
	ILS ₅₀	ILS _{max}		
	(mg·kg ⁻¹ ·day ⁻¹)		(%)	
5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	50	100	54	2.0
3',5'-ジアセチル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	100	300	44	3.0
3',5'-ジプロピル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	140	300	59	2.1
3',5'-ジブチル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	190	300	40	1.6
3',5'-ジヘキサノイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	2.3	10	38	4.3
3',5'-ジシクロヘキシル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	0.45	3.0	56	6.7
3',5'-ジベンゾイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	0.30	1.0	47	3.3
3',5'-ジトリノイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	0.37	3.0	60	8.1
3',5'-ジクロロベンゾイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	0.25	1.0	45	4.0

した。

結果は表2に示す通りである。

本発明の化合物はいずれも腫瘍細胞に対して増殖阻害を示すに足る5-フルオロ-2'-デオキシウリジン活性濃度を著しく長時間維持した。

表2 5-フルオロ-2'-デオキシウリジンの3',5'-ジエステル類の血中濃度動態

化 合 物	投 与 後 の 時 間				
	0分	2時間	3時間	12時間	24時間 48時間
5-フルオロ-2'-デオキシウリジン当量 (μM)					
5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	0.39	0.022	0.0017	-	-
3',5'-ジアセチル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	0.19	0.017	0.0034	-	-
3',5'-ジプロピル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	0.27	0.156	0.048	0.034	0.0122 0.0051
3',5'-ジブチル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	0.21	0.17	0.047	0.032	0.022
3',5'-ジヘキサノイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	0.15	0.12	0.074	0.049	0.044

実験例2

5-フルオロ-2'-デオキシウリジンの3',5'-ジエステル類の血中濃度動態
本発明の化合物3',5'-ジヘキサノイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン、3',5'-ジプロピル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジンおよび3',5'-ジトリノイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジンについて、マウスにおける血中濃度動態を5-フルオロ-2'-デオキシウリジンおよび3',5'-ジアセチル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジンと比較した。

薬剤は生理食塩水に溶解し、BDF₁マウスに40 μM/Kg (5-フルオロ-2'-デオキシウリジン当量換算)の投与量で腹腔内投与し、投与後15分、30分、60分および2、3、12、48時間に採血した。得られた血漿中の5-フルオロ-2'-デオキシウリジン活性濃度はin vitroのマウスリンパ腫L-5178 Y細胞の増殖阻害割合によりバイオアッセイ

つきに本発明の抗腫瘍剤の処方を実施例で示す。

実施例1 錠剤

本発明の化合物	5.0 ㎎
乳糖	5.0 ㎎
コーンスターチ	3.0 ㎎
カルボキシメチルセルロース	1.0 ㎎
カルボキシメチルセルロースカルシウム	5.7 ㎎
ステアリン酸マグネシウム	3 ㎎
計	20.0 ㎎

本錠剤は通常行われるフィルムコーティングを行つても差支えなく、さらに糖衣を行うこともできる。

実施例2 カプセル剤

本発明の化合物

乳糖

結晶セルロース

ステアリン酸マグネシウム

計

実施例3 顆粒剤

本発明の化合物

乳糖

エチルセルロース

コーンスターチ

カルボキシメチルセルロースカルシウム

ステアリン酸マグネシウム

計

実施例4 注射剤

本発明の化合物の水溶液 (pH 6.0~7.5) で 1 ml に本発明の化合物 0.3 ㎎~100 ㎎ を含む。

特許出願人

三井製薬工業株式会社